

THESIS

MÜNICH

1967

DER FREMDREFLEX BEI DER INFANTILEN
CEREBRALPARESE, SEINE ELEKTROMYO-
GRAPHISCHE REGISTRIERUNG UND ANWEN-
DUNG BEI DER PRÜFUNG MYOTONOLYTI -
SCHER SUBSTANZEN

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

HANS-JÜRGEN JEDLITSCHKA

AUS DER ORTHOPÄDISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. M. LANGE

DER FREMDREFLEX BEI DER INFANTILEN CEREBRALPARESE,
SEINE ELEKTROMYOGRAPHISCHE REGISTRIERUNG UND
ANWENDUNG BEI DER PRÜFUNG MYOTONOLYTISCHER SUBSTANZEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Jürgen Jedlitschka
aus Rosenheim/Bayern

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privat-Dozent Dr. A. GÖB

Korreferent: Professor Dr. M. LANGE

Dekan: Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Oktober 1967

Der Fremdreflex bei der infantilen Cerebralparese, seine
elektromyographische Registrierung und Anwendung bei der
Prüfung myotonolytischer Substanzen.

Gliederung

A. Einleitung

B. Literatur

I. Der frühkindliche Hirnschaden

1. Genese des Hirnschadens
2. Symptomatologie
3. Das EPMS
4. Die Formatio Reticularis, ihre Funktion in Bezug auf die Motorik
5. Das klinische Bild der Athetose

II. Reflexe

1. Eigenschaften der Reflexe
2. Reflexauslösung
3. Ablauf eines Reflexes
4. Muskelreflexe
5. Eigenreflex
6. Fremdreflex
 - a) Koordination
 - b) Steuerung
 - c) Hemmung
7. Summation und Bahnung
 - a) Das physiologische Gammasystem
 - b) Das Gammasystem der Spastiker

8. Zeitliche und räumliche Bahnung
9. Hemmung
10. Ausbreitung

III. Pharmakologie der Myotonolytica

- a) periphere Myotonolytica
- b) zentrale Myotonolytica

IV. Beschreibung der Präparate

V. Elektromyographie

C. Eigene Untersuchungen

I. Methodik

1. Reizerzeugung
2. Reizgerät
3. Versuchsanordnung
4. Applikation der Medikamente
5. Auswertung der Elektromyogramme
6. Kasuistik
7. Beschreibung der Ergebnisse und
der möglichen Fehlerquellen

D. Diskussion der Ergebnisse

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

A. EINLEITUNG

Die Bedeutung neurologischer Krankheitsbilder hat in den letzten Jahren, auf Grund der fortgeschrittenen technischen Möglichkeiten zur Diagnosestellung, außerordentlich zugenommen. Es ist daher heute möglich, klinisch ähnliche Bilder zu differenzieren. Eines dieser Gebiete ist die infantile Cerebralparese, ein Sammelbegriff, der in letzter Zeit in immer neue Gebiete aufgeteilt wird. Auf die Diagnosestellung folgt die Suche nach einer Therapiemöglichkeit, die von verschiedenen Seiten angegangen werden kann.

Neben orthopädischen Maßnahmen, wie Krankengymnastik, Schienen und Apparaturen, operativer Beseitigung der Kontrakturen, wurde von jeher versucht, mit Medikamenten auf die übersteigerte zentrale Erregbarkeit einzuwirken. Verschiedene Pharmaka mit verschiedenen Angriffspunkten wurden bei der infantilen Cerebralparese angewandt und eine Dämpfung der Spastizität versucht. Die Wirkung der Medikamente ist verschieden zu beurteilen. Teils liegt das an der unterschiedlichen Zusammensetzung der Präparate, teils an der Vielgestalt des Formenkreises der infantilen Cerebralparese und der unterschiedlichen Ansprechbarkeit der Patienten auf die einzelnen Pharmaka. Eine weitere Schwierigkeit ist die objektive Darstellung der Ergebnisse. Hier ist mit der elektromyographischen Darstellung des Fremdreflexes gegenüber den früheren subjektiven Darstellungen ein großer Fortschritt erzielt worden. Die Elektromyographie wird mit den gleichen Meßgeräten vorgenommen wie die Elektroencephalographie, es werden dabei Muskelaktionspotentiale und nicht die Aktionspotentiale des Gehirns erfaßt.

B. L I T E R A T U R

I. Der frühkindliche Hirnschaden

1. Genese des Hirnschadens

Die neurologischen und psychopathologischen Defektsymptome, die auf einer in der Fetalzeit, unter der Geburt oder in den ersten Lebensjahren erworbenen Hirnschädigung beruhen, sind unterschiedlicher Herkunft. Als häufigste Ursache ist die Frühgeburt anzusehen. Auf Grund der nicht abgeschlossenen Ausreifung des Kindes tritt eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Traumen auf. Manchmal ist eine Infektion oder Intoxikation der Mutter gegen Ende der Schwangerschaft, oft eine Durchblutungsstörung des Gehirns vor oder unter der Geburt, gelegentlich auch eine Verletzung bei der Geburt verantwortlich. Noch zahlreiche weitere Gefahren drohen dem Kind in dieser Phase seiner Entwicklung.

Man unterscheidet pränatale, perinatale und postnatale Schädigungen. Die pränatalen kann man unterscheiden in:

- a) Gametopathien, das sind Schädigungen der Gameten während der Entwicklung bis zur Befruchtung,
- b) Embryopathien, Schädigung während der ersten 3-4 Monate,
- c) Fetopathien, Schädigung während der letzten 5 - 6 Schwangerschaftsmonate.

Als Beispiele der Schädigungen seien nur Infektionen, wie Röteln, Toxoplasmose, Listeriose und Malaria erwähnt. Weiterhin sind mechanische Schädigungen, Abtreibungsversuche, Mangelzustände, Hormon- und Stoffwechselstörungen genannt. Auch bei der Geburt selbst sind Schädigungen möglich durch Anoxie und Blutungen. Als postnatale Schädigungen kommen Kernikterus, Infektionen, Intoxikationen und Schädel-Hirntraumen in Betracht (F. Laubenthal).

Alle diese Noxen bewirken Zerstörungen eines bereits differenzierten Gehirns. Diese Erkrankungen werden unter dem Namen cerebrale Kinderlähmung zusammengefaßt, ihre Gemeinsamkeit besteht darin, daß

die Erkrankung vor oder während der Geburt oder im ersten Lebensjahr auftritt, mit pyramidalen und extrapyramidalen Lähmungserscheinungen einhergeht und nicht progredient ist. Die Mischung pyramidalen, extrapyramidalen athetotischer Symptome ist häufig. Anatomisch handelt es sich um sehr verschiedenartige Befunde. Klinisch ist wichtig, daß bei fetalen oder geburts-traumatischen Schädigungen oder im Laufe der ersten Lebensmonate erworbenen Erkrankungen, Lähmungen sich oft erst später bemerkbar machen, was aus der normalerweise nur schrittweisen Ausreifung der Pyramidenbahn erklärbar wird (Scheid). Anamnestic Angaben über eine erst später bemerkte Lähmung schließen infolgedessen, falls die Erkrankung in der Pyramidenbahn lokalisiert ist, eine geburts-traumatische Grundlage nicht aus.

Der englische Chirurg J. W. Little wies auf die allgemeine cerebrale Starre als ein wesentliches Symptom frühkindlicher Hirnschäden hin (1862). Little betonte bereits, daß die Arme meist weniger betroffen sind als die Beine. Manche dieser Kinder boten zugleich einen Schwachsinn, hirnorganische Anfälle und extrapyramidale Bewegungsabläufe. In Anlehnung an Little werden heute zur cerebralen Kinderlähmung nur jene frühkindlichen Hirnschädigungen gerechnet, die mit Motilitätsstörungen einhergehen.

Das klinische Bild wird weitgehend von dem Zeitpunkt der Schädigung und von dem dann gerade erreichten Reifegrad des Gehirns bestimmt. Auch beim gesunden Säugling sind zunächst lediglich athetoseartige Massenbewegungen zu beobachten. Im Laufe des ersten Halbjahres nach der Geburt stellen sich allmählich mehr koordinierte Einzelbewegungen ein (Laubenthal). Anfangs werden sie noch von unwillkürlichen Bewegungen begleitet, die mit der Reifung der Pyramidenbahn schwinden. Die Motorik wird durch die Anpassung des extrapyramidalen und des pyramidalen Systems zunehmend geordnet. Bei einer Schädigung der Pyramidenbahn vor Abschluß dieser Entwicklung sind extrapyramidale Bewegungselemente auch weiterhin zu beobachten, während bei späteren Einwirkungen spastische Paresen das Bild prägen.

2. Symptomatologie

Außer den Paresen und den Tonusanomalien bestehen nicht selten auch extrapyramidale Hyperkinesen, dann durchwegs vom Typus der Athetose. Die betroffenen Gliedmaßen bleiben im Wachstum zurück und bieten oft trophische Störungen. Eine "Bajonettstellung" der Finger wird selbst in Fällen von leichten Paresen gefunden. Sie ist mitunter der einzige Hinweis auf eine frühkindliche Hirnschädigung. Als Folge einer stärkeren Spastik entstehen manchmal ausgedehnte Kontrakturen, wie z.B. Hüftbeugekontrakturen und Spitzfuß. Bei mehr als einem Viertel der Kranken werden psychische Auffälligkeiten vermißt. Hirnorganische Anfälle stellen sich bei etwa 50 - 60 % der Fälle mit hemiplegischen Erscheinungen früher oder später ein, bei Athetosen findet man sie seltener.

Bei der tetraplegischen Form, der "spastischen doppelseitigen Hemiplegie", die auf eine ausgedehnte und weitgehend symmetrische Schädigung der beiden Hemisphären zu beziehen ist, werden nicht nur spastische Paresen der Beine, sondern zusätzlich auch alle Übergänge von einer leichten Behinderung der oberen Extremitäten bis zur völligen Gebrauchsunfähigkeit der durch eine hochgradige Tonuserhöhung krampfhaft geschlossenen Hände und versteiften Arme beobachtet. Bei diesen Fällen werden die extrapyramidalen Störungen angetroffen, die zu dem Bild der athetotischen Hyperkinesie auf Grund einer Schädigung des extra-pyramidal-motorischen Systems während der Geburt führen (Roeder).

3. Das extra-pyramidal-motorische System

Die Kenntnisse über das EPMS reichen trotz langer Untersuchungen noch nicht aus, um die Entstehung der einzelnen Symptome zu erklären. Pathophysiologisch existieren erst einige Deutungsversuche. Umfangreicher ist das Wissen über die morphologischen Strukturen, die dem extrapyramidalen Funktionssystem dienen, und über ihre krankhaften Veränderungen.

Die Leistungen EPMS lassen sich nicht von morphologischen Gegebenheiten ableiten, sie sind aus den klinischen Symptomen abzulesen. Dem EPMS kommt die Aufgabe zu, die Impulse sämtlicher Motoneuro-

ne entweder auf die Ruhe oder auf die durch das pyramidale System übermittelten Bewegungsentwürfe abzustimmen. Wie sich diese Abstimmung vollzieht ist unbekannt.

Zum EPMS gehören vor allem der Nucleus Caudatus, das Putamen, die beide zum Corpus Striatum zusammengefaßt werden, der Globus Pallidus, der Nucleus Subthalamicus, der Nucleus Ruber und die Substantia Nigra.

Die Stammganglien und ihre Verbindungen bilden das EPMS im engeren Sinne oder das "striäre System". Sehr enge Beziehungen bestehen vor allem zur Großhirnrinde, aber auch zum Thalamus, zum Kleinhirn, zum Schaltzellapparat des Rückenmarks und zur Formatio Reticularis des Hirnstammes (Schwarz-Wendl).

4. Die Formatio Reticularis; ihre Funktion in Bezug auf die Motorik

Die Fähigkeit des retikulären Systems Reflexe zu koordinieren, beschränkt sich nicht nur auf vegetative Funktionen wie Kreislauf und Atmung, sondern ist auch im motorischen System erkennbar. In neuerer Zeit wird der Formatio Reticularis eine entscheidende Bedeutung zugemessen in Bezug auf Regulation und Koordination der einzelnen Systeme.

Je nach dem Ort, der Dauer und der Stärke des Reizes, den man lokal auf die Formatio Reticularis durch implantierte Elektroden einwirken läßt, kann man verschiedene phasische Bewegungen auslösen. Solche motorischen Abläufe unterscheiden sich kaum von kortikal auslösbaren Reaktionen (Reichel). Das Zentralnervensystem besitzt also bereits in den retikulären Synapsen ein System von assoziativ wirkenden Schaltstellen, die bei niederen Tieren die gesamte Motorik beherrschen. Bei höheren Tieren stehen sie unter der Kontrolle des Großhirns, können aber immer noch Einzelfunktionen zu einem sinnvollen Bewegungsablauf kombinieren. An der dazu notwendigen ständigen Kontrolle durch den Einstrom afferenter Erregungen muskularen Ursprungs ist allerdings das Kleinhirn wesentlich beteiligt, das in enger wechselseitiger Beziehung zu der Formatio Reticularis steht (Rein-Schneider).

5. Das klinische Bild der Athetose

Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergibt bei der Athetose vor allem einen Zelluntergang im Corpus Striatum, im Globus Pallidus, mitunter im Thalamus, sowie im Nucleus Ruber. Ob das klinische Erscheinungsbild extrapyramidalen Störungen tatsächlich durch den Funktionsausfall der pathologisch veränderten Kerngebiete hervorgerufen wird, muß noch offengelassen werden (Roeder). Außer den Krankheitsbildern mit spastischen und begleitenden extrapyramidalen Störungen werden auch reine athetotische Syndrome beschrieben. Meistens findet man nicht ausgesprochene Athetosen, sondern tetraplegische Formen mit stark athetotischem Einschlag. Die unwillkürlichen, oft bizarren, meist langsamen motorischen Abläufe betreffen im allgemeinen vor allem die Hand. Die Finger geraten unter drehenden und schraubenden Bewegungen vornehmlich in eine extreme Extensionsstellung. Auch die mimische Muskulatur kann stark betroffen werden. Die Sprache ist meistens gestört, sie ist langsam, undeutlich verwaschen, manchmal besteht gleichzeitig ein erheblicher Laryngospasmus. Bei psychischer Erregung verstärken sich die Hyperkinesen, die Sprachschwierigkeiten nehmen zu, so daß der Eindruck einer erheblichen Debitat entstehen kann. Bei etwa der Hälfte der Fälle mit extrapyramidalen Störungen werden psychische Auffälligkeiten vermißt. Manche Kranke zeichnen sich durch hohe Intelligenz aus. Anfallsleiden werden viel seltener als bei reinen spastischen Formen festgestellt (Laubenthal). Als Therapie werden heute krankengymnastische, orthopädische und heilpädagogische Maßnahmen ergriffen. Als weitere Maßnahme kommt eine zentrale Dämpfung in Frage, die eine Besserung der Koordination der Bewegungen erzielen soll. Es ist bekannt, daß bei zentraler Störung auch die Reflexe gesteigert sind. Man kann also bei gestörter Reflexerregbarkeit auf die Bewegungen rückschließen und umgekehrt bei einer Verbesserung des Reflexablaufes eine Besserung der Koordination erwarten.

II. R e f l e x e

1. Eigenschaften der Reflexe

Reflexe sind unwillkürlich ablaufende, durch sensible Reize unter Vermittlung eines Zentralorgans hervorgerufene Muskelkontraktionen. Zum Zustandekommen eines Reflexes ist also ein sensibler, reizleitender Nerv notwendig und ein Zentralapparat, der die Erregung auf die Ursprungsstelle des motorischen Apparates überträgt, und schließlich ein motorischer Nerv und ein Muskel als Erfolgsorgan. Reflexstörungen treten dann auf, wenn die Reflexbahn irgendwo geschädigt ist. Die Stärke eines Reflexes ist an verschiedenen Muskeln und auch individuell verschieden. Bei einer Pyramidenbahnschädigung, bei der eine Steigerung der Reflexe auftritt, wird ein Reflex nur bei einer Steigerung des Muskeltonus erkennbar. Bei den Eigenreflexen ist das Empfangsorgan gleichzeitig Erfolgsorgan. Neben diesen Eigenreflexen kennt man die Fremdreflexe, hier wird die Oberfläche, die Haut z.B. und nicht der Muskel selbst gereizt, die Fremdreflexe sind nicht für jeden Muskel nachgewiesen, sie haben eine längere Latenzperiode, sie sind rascher erschöpfbar, Reizstärke und Reizsummation sind von größerer Bedeutung (Schwarz-Wendl).

Bei einem Reflex ist die Frage wichtig:

- a) wie stark ist der Reflex,
- b) ist er überhaupt auslösbar,
- c) ist der Reflexerfolg klonisch.

Durch den anatomischen Bau des ZNS ist die Möglichkeit gegeben, durch Erregung einer beliebigen sensiblen Nervenfasern jeden von cerebro-spinalen Nervensystem innervierten Muskel in Tätigkeit zu setzen. Im Laufe der Entwicklung haben sich jedoch durch Vererbung, aber auch durch Erlernung bestimmte Reflexmechanismen ausgebildet, so daß bei Reizung einzelner oder bestimmter Gruppen sensibler Fasern immer der gleiche Reflexakt eintritt. Man nennt die Summe der reflektorischen Nervenendigungen auf der Körperoberfläche, welche bei ihrer Reizung immer den gleichen Reflex auslösen, das rezeptorische Feld dieses Reflexes (Reichel-Bleichert).

2. Reflexauslösung

Ausgelöst werden Reflexe durch Reize aus der Umwelt oder durch Reize, die in den bewegten Teilen ihre Ursache haben, die auf dem erstgenannten Weg ausgelösten Reflexe werden exterozeptiv, die anderen propriozeptiv genannt. Vielfach wird ein durch einen exterozeptiven Reiz ausgelöster Reflex durch propriozeptive Reize in seinem Ablauf gesteuert. Für die Rückenmarksreflexe sind die afferenten Bahnen in den hinteren Wurzeln und die Reflexzentren in den Vorderhornzellen gelegen. Für die in höheren Abschnitten des ZNS ablaufenden Reflexe führen die sensiblen Hirn- und Sinnesnerven die afferenten Bahnen und die motorischen Hirnnerven die efferenten Bahnen. Die Reflexzentren sind mit den Kernen der motorischen Hirnnerven identisch, aus denen die efferenten Bahnen ihren Ursprung nehmen (Rein-Schneider).

3. Ablauf eines Reflexes

Der Erfolg einer Reflexbewegung kann entweder eine Muskelzuckung oder eine tetanische Kontraktion eines Muskels bzw. einer ganzen Gruppe von Muskeln sein. Da aber jede Muskelfaser von einer Nervenfasern innerviert wird, muß zur Auslösung einer Reflexbewegung, die aus der geordneten Kontraktion zahlreicher Muskelfasern besteht, die sensible Erregung auf eine ganze Reihe von motorischen Ganglienzellen übertragen werden. Zu diesem Zweck müssen die Vorderhornzellen verschiedener Rückenmarkssegmente zu Muskelzentren für die einzelnen Bewegungen des Stammes und der Extremitäten funktionell zusammengeschlossen sein. Es entspricht demnach jeder Muskelbewegung eine zu einer funktionellen Einheit zusammengefaßte motorische Ganglienzellengruppe, die auf einen sensiblen Reiz in einer bestimmten Ordnung in Tätigkeit tritt. Wir nennen diese funktionell zusammengeschlossenen Ganglienzellengruppen die motorischen Zentren für die einzelnen Bewegungen; durch sie ist die Koordinationstätigkeit des Rückenmarks bedingt (Ranke). Es erscheint wahrscheinlich, daß diese motorischen Muskelzentren auch durch Willensimpulse in Tätigkeit gesetzt werden können, wobei allerdings das Großhirn noch einen maßgebenden Einfluß auf den geordneten Ablauf der Bewegung nimmt.

4. Muskelreflex

Die einfachste Form einer Reflexbewegung ist der muskeleigene Reflex, dieser wird dadurch gekennzeichnet, daß die sensiblen Endigungen, welche den Reflex auslösen, im Erfolgsorgan selbst gelegen sind. Besonders für den Eigenreflex geeignet sind die funktionellen Strecker. Am Anfang des Reizes z. B. der Dehnung, das bedeutet eine Reizung der Muskelspindeln, erfolgt eine rasche Folge von Impulsen, die mit der Zeit geringer wird und schließlich nur noch eine Erhöhung des Muskeltonus erzeugt. Den Entladungen der Muskelspindeln entspricht die Länge der Muskelspindeln, bei Dehnung (Längenzunahme) erhöhen sich die Entladungen, bei Längenabnahme verringern sie sich. Sie zeigen damit augenblickliche Länge und die Längenänderungen an. Bei Dehnung und bei Kontraktion zeigen die afferenten Fasern der Sehnenrezeptoren Entladungen, bei entlastetem Muskel gibt es auf Grund der höheren Reizschwelle keine Entladungen (Spontanentladungen). Sie zeigen damit die augenblickliche Spannung und die Spannungsänderungen an. Die Sehnenrezeptoren hemmen die Alpha-Efferenz des eigenen Muskels samt Synergisten und fördern die Antagonisten. Durch die ständigen efferenten Gamma-Impulse kommt es beim Spastiker schon bei geringerer Vordehnung der Muskelspindeln zur Entladung. Ein weiterer Faktor der Spastizität kann die posttetanische Potenzierung sein. Man versteht darunter langdauernde Vergrößerung synaptischer Reflexantworten bei der Reizung praesynaptischer afferenter Fasern. Besonders dafür geeignet sind die tonischen Alpha-Zellen (Schuetz Erich).

Erwähnt seien auch die Versuche von Mc. Couch und Mitarbeitern. Sie erzeugten künstlich eine Spastik und beobachteten, daß der Ausfall der descendierenden Fasersysteme ein Anreiz für die Sprossung terminaler Nervenfasern bedeutet. Aber erst die Verbindung dieser Fasern mit den Vorderhornzellen, die funktionslos sind durch den Ausfall der Pyramidenbahn, führt zu dem Bild, das wir bei der Spastik finden.

5. Eigenreflex

Es gibt zwei Arten von Eigenreflexen:

- a) der phasische, durch kurze Dehnung zu erzielen,
- b) der tonische, durch ständige Dehnung zu erzielen.

Der phasische Reflex äußert sich in einer Muskelaktion, der tonische erhöht lediglich die Aktionsbereitschaft des Muskels.

6. Fremdreflex

Alle übrigen Reflexbewegungen werden als Fremdreflexe den Eigenreflexen gegenübergestellt, ihre Reflexbogen haben einen viel komplizierteren Bau, da als Erfolgsorgane ganze Muskelgruppen einschl. ihrer Antagonisten in eine koordinierte Tätigkeit treten. Die Übermittlung der Erregung auf die zahlreichen beteiligten motorischen Ganglienzellen wird durch Schaltneurone besorgt. Da die Synapsenzeit beim Eigenreflex, bei dem nur eine einzige Synapse beteiligt ist, 0,6 m sec. beträgt, beim Fremdreflex 3,0 m sec. muß man schließen, daß beim Fremdreflex fünf Synapsen beteiligt sind (Rein-Schneider).

a) Koordination

Diese Reflexbewegungen, die ähnlich einer bewußten, zielgerichteten Bewegung ablaufen, haben tetanischen Charakter von bestimmtem Eigenrhythmus, der durch die Aktionsströme nachgewiesen werden kann. Außer durch die gleichzeitig ablaufende koordinierte Tätigkeit der antagonistischen Muskelgruppen wird der Ablauf dieser Reflexe ununterbrochen von den in Bewegung gesetzten Organen selbst, das ist von der Haut, von den bewegten Muskeln, Sehnen und Gelenken, sensorisch reguliert (Ranke) - Sensomotilität -, so daß durch das Zusammenwirken aller dieser Mechanismen die bestmögliche Koordination und die feinste Abstufung der Bewegungsorgane erreicht wird.

b) Steuerung

Die Reizantwort erfolgt, im Gegensatz zum Eigenreflex, erstens später und dann nicht in einer einzigen Entladung, sondern in mehreren kleineren mit niedrigeren Aktionspotentialen. Der Grund dafür ist, daß die einlaufenden Erregungen auf verschiedenen Ebenen umgeschaltet werden und deswegen verschieden lange Wege zurückzulegen haben.

c) Hemmung

Daneben spielt die rückläufige Verbindung der Neurone eine Rolle. Eine Erregung kann wieder an den Ort der Erregungsauslösung zurückkommen. Es könnte also zu einer kontinuierlichen Ausbreitung einer Erregung auf immer neue Vorderhornzellen, Ebenen usw. und damit zu einem generalisierten Krampf kommen, wenn nicht hemmende Einflüsse miterzeugt würden (Reichel-Bleichert).

7. Summation und Bahnung

a) Das physiologische Gamma-System

Die Auslösung eines Reflexes ist nicht nur von der Stärke des Reizes und von der Reizsummationswirkung abhängig, sondern auch im besondern von dem Zustand des Reflexzentrums, den man als die Reflexerregbarkeit bezeichnet, diese kann durch Erregungen, die von den höheren Abschnitten des ZNS oder von der Körperperipherie herkommen, beeinflußt werden (Schwarz-Wendl). Die meisten Reize, die in das ZNS kommen und dort umgeschaltet werden, versorgen nicht die Arbeitsfasern der Skelettmuskulatur, sondern die intrafusalen Fasern der Muskelspindeln. Diese Reize werden durch Neuriten befördert, die dem Gamma-Typ angehören, während die Arbeitsmuskulatur durch Fasern des Alpha-Typs innerviert wird.

Die effektorischen Erregungen, die das Rückenmark verlassen, können daher auf zwei Wegen zu einer Muskelkontraktion führen, nämlich auf dem direkten Wege über die Alpha-Fasern oder auf dem reflektorischen Weg über die Gamma-Fasern, die die spiralförmigen Rezeptoren der Muskelspindeln durch die Kontraktion der intrafusalen Fasern dehnen und damit einen Reflex über das Rückenmark auslösen. Die Reflexkontraktion dauert solange wie die Spindelentladung. Die Spindelentladung hört auf, sowie die intrafusalen Fasern erschlaffen oder die Muskelspindeln durch die Verkürzung der Arbeitsmuskelfasern entdehnt werden. Der Verkürzung der intrafusalen Fasern folgt also die Verkürzung der Arbeitsmuskelfasern nach. Man nimmt an, daß viele natürliche Bewegungen durch eine primäre Kontraktion der intrafusalen Fasern reflektorisch zustande kommen. Das System arbeitet wie ein Regler, der die

Spannung der intrafusalen Fasern unabhängig von der Gamma-Innervation auf Null einzustellen versucht (Rein-Schneider).

Der Regelkreis kann nur dann funktionieren, wenn die Kontraktion mit einer Verkürzung der Arbeitsmuskelfasern einhergeht. Bei rein isometrischer Kontraktion muß die von den Arbeitsmuskelfasern entwickelte Kraft für die Dauer der Gamma-Innervation bis zu einem Maximum ansteigen. Die über die Gamma-Fasern laufenden Erregungen sind mit denen von ihnen ausgelösten Eigenreflexen wahrscheinlich auch für die sog. Grundinnervation verantwortlich.

b) Das Gamma-System beim Spastiker

Beim Spastiker ist diese im verstärkten Maße erhöht. Die dauernden efferenten Gamma-Impulse auf die Muskelspindeln bewirken die "innere Dehnung", es kommt jetzt auch zur Vermehrung der afferenten Impulse auf die Vorderhornzellen. Bei gleichem äußeren Dehnungsreiz oder aber auch beim Reiz durch elektrische Reizung, tritt beim Spastiker jetzt eine stärkere und schnellere Kontraktion oder Erfolg des Fluchtreflexes ein. Der "unterschwellige" Saum, der auch physiologischerweise besteht, und für die Erregbarkeit der Vorderhornzellen verantwortlich ist, wird somit beim Spastiker noch gehoben. Der gleiche elektrische Reiz führt beim Spastiker infolge der vermehrten Gamma-Antriebe zur verstärkten Reflexantwort, die summationsfähigen Hautreize lösen zum anderen die typischen spastischen Beugereflexantworten aus (Roeder). Ungeklärt ist, ob die Spastik, d. h. die Gamma-Efferenz, durch eine Hemmung der Hemmzentren, oder durch eine Enthemmung der Antriebszentren zustande kommt. Feststeht lediglich, daß es zu den Pseudospontanpotentialen und zum Überdauerungseffekt kommt. Bei den Pseudospontanpotentialen handelt es sich um keine Spontanentladungen im engeren Sinn, sondern sie haben ihre Ursache darin, daß der Spastiker nicht fähig ist, unwillkürlich Muskelentspannung mit Inaktivität herzustellen (Laubenthal). Unter Überdauerungseffekt versteht man, daß bei cerebraler oder spinaler Spastik eine Willkürinnervation nicht schlagartig gebremst werden kann. Je stärker der Grad der Spastik, desto längere Überdauerungseffekte werden beobachtet.

8. Zeitliche und räumliche Bahnung

Ebenso wie Reflexe durch kortikale und spinale Reize gehemmt werden können, vermögen auch Einwirkungen dieser Art sie zu fördern, bzw. leichter auszulösen. So können an sich unwirksame Reize durch gleichzeitige oder kurz vorhergehende Reizung der entsprechenden motorischen Region des Großhirns wirksam werden und jetzt den Reflex auslösen (Summation unterschwelliger Reize). Natürlich ist auch eine Summation überschwelliger Reize möglich, sie verstärken den Reflexerfolg. Eine Reflexbewegung wird auch leichter erzielt, wenn die selbe Bewegung vorher durch einen Willensimpuls ausgelöst wurde. Man nennt diese Erscheinung Bahnung der Reflexe. Man unterscheidet die räumliche Bahnung: das gleichzeitige Eintreffen verschiedener Impulse über verschiedene Nervenfasern auf eine Nervenzelle; und die zeitliche Bahnung: das nacheinander erfolgende Eintreffen über die gleiche Nervenbahn.

Bei der Auslösung eines Fremdrefflexes stehen die zugehörigen Vorderhornzellen durch die Verzögerung der eintreffenden Erregungen längere Zeit unter Reizwirkung. Folgt rechtzeitig der zweite Reiz, so kommt es zu einer Summation, da die Zwischenneurone, die bisher nur unterschwellig erregt wurden, ebenfalls entladen werden. Die gesamte Summationszeit wird auf diese Weise wesentlich länger als die eigentliche Summationszeit der Vorderhornzelle. Es wird die zeitliche Aufeinanderfolge von Reizen in eine räumliche Folge umgewandelt. Obwohl die Einzelelemente eine sehr kurze Summationszeit haben, wird durch die verschiedene Länge der Verzögerung eine lange Summationszeit erreicht. Man kann beweisen, daß noch nach langer Zeit eine bestimmte Erregung gebahnt ist, durch eine vorherige, die vorher eingetroffen ist (Rein-Schneider).

9. Hemmung

Geordnete Reflexe können bei Verstärkung des auslösenden Reizes in ungeordnete übergehen. Es wurde schon oben die Möglichkeit der Hemmung eines Fremdrefflexes erwähnt (Landois-Rosemann). Unter Hemmung versteht man, eine zeitlich begrenzte Aktivitätshinderung ohne Geweschädigung.

Reflexe können gehemmt werden bzw. gehemmt sein

- a) durch dauernde Impulse, welche vom Großhirn kommen. Das Großhirn an sich beeinflußt dauernd depressiv die spinalen und bulbären Reflexe. Nach Abtrennung des Großhirns ist die Reflexfähigkeit gesteigert und in der Folge können auch eine Reihe von Reflexen neu in Erscheinung treten, welche beim unversehrten Tier gar nicht mehr auftreten. Wenn beim Menschen aber der Bauchdeckenreflex schwindet, wenn die Eigenreflexe gesteigert sind, so heißt das nicht, daß der Reflexbogen von Zentren geschlossen wird, die höher als das Rückenmark liegen, sondern daß der Reflex von höheren Zentren dauernd gebahnt werden muß.
- b) durch Willensimpulse, es können aber nur Reflexe gehemmt werden, deren Erfolge durch einen Willkürakt hervorgerufen werden können.
- c) durch Reizung zentripetaler Nerven, die gleichzeitig mit dem reflexauslösenden Reiz das Reflexzentrum treffen.
- d) Außerdem gibt es noch die Hemmung, ähnlich wie am peripheren Nerven durch die Folge eines Refraktärstadiums auf eine Erregung.

10. Ausbreitung

Es ist eine der Eigenschaften der Eigenreflexe, daß sie streng isoliert bleiben, die Fremdreflexe breiten sich bei Intensivierung des Reizes immer mehr aus. Nach einem Reflex findet man vorübergehend keine Grundinnervation bei dem Muskel mehr: "silent period". Anschließend beobachtet man wieder eine stärkere Pulsfrequenz der Vorderhornzellen. Dadurch kommt es wieder zu einer Art 2. Reflex: "Reboundeffekt". Es ist eine "Schwingung" entstanden wie man sie auch in der Elektrizität kennt.

Unter pathologischen Bedingungen ist sie stark enthemmt. Man kann also einen gewissen Rhythmus beobachten. Da alle Muskeln gleichzeitig gebeugt bzw. gestreckt werden, kann man ersehen, daß der

Rhythmus zentral gesteuert wird (Rein-Schneider). Um also die Reflexerregbarkeit beim Spastiker zu dämpfen, müssen Pharmaka angewandt werden, deren Angriffspunkt zentral und nicht peripher liegt, die also speziell auf das ZNS wirken und in der Peripherie möglichst geringfügige Nebenwirkungen haben.

III. Pharmakologie der Myotonolytika

Zur Herabsetzung eines pathologischen Muskeltonus verwendet man Myotonolytika mit zwei verschiedenen Angriffspunkten:

- a) periphere Myotonolytika, die durch Blockierung der motorischen Endplatte wirken, also tubocurarinartig und damit die nicotinartige Wirkung des Acetylcholin an dieser Stelle blockieren. Sie haben den Vorteil, daß sie gezielt - etwa durch Injektion - angewendet werden können.
- b) Zentrale Myotonolytika. Nur sie kommen bei den vorliegenden Schäden der infantilen Cerebralparese, besonders bei den Athetosen in Betracht. Die zentrale Störung, um eine solche handelt es sich ja, kann nur mit einer zentralen Therapie angegangen werden. Über den Angriffspunkt des Myotonolytikums können nur Vermutungen angestellt werden, lediglich im EEG kann man objektiv eine Änderung der Amplitude und der Frequenz messen. Für die Resorption und den Effekt dürften die gleichen Theorien Gültigkeit haben wie bei den anästhetisch wirkenden Pharmaka. "Die Konzeption einer spezifischen Entspannung der Skelettmuskulatur ohne generalisierte Ataxie oder Anästhesie ist relativ jungen Datums in der Pharmakologie und Therapie" (Cronheim). Von ihm stammen auch die nachfolgenden Kriterien zur Beurteilung von Muskelrelaxantien. Demzufolge muß ein Muskelrelaxans folgende Wirkungen zeigen:
 1. Lähmende Wirkung auf gesunde, nicht narkotisierte Tiere,
 2. Antagonismus oder Aufhebung der Strychninkrämpfe,
 3. Wirkung auf die Rückenmarksreflexe, insbesondere auf die polysynaptischen Übertragungen.

Nach diesen Kriterien kann man im Tierversuch Rückschlüsse auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Myotonolytika ziehen.

IV. Beschreibung der Präparate

Bei den bei unseren Versuchen verwendeten Präparaten handelt es sich um 3 zentralwirksame Pharmaka, die alle eine relaxierende Wirkung haben, wobei aber nachzuweisen war, daß sie auch bei infantilen Cerebralpareesen - in diesem Fall bei den Athetosen - anzuwenden sind. Es handelt sich dabei um Versuchspräparat Ro 4 - 9100, ein Imidazolidinderivat (Hersteller Firma La Roche), das bei Tieren eine ausgesprochen muskelrelaxierende Wirkung zeigt; das Präparat zeigt einen Strychnin-Antagonismus und eine Anti-Tremorwirkung (unveröffentlichte Firmenbeschreibung).

Ein weiteres Präparat war Orphenadrinhydrochlorid Norflex^{x)}. Der bisherige Anwendungsbereich erstreckte sich auf Muskelverspannungen, HWS-Syndrome und dergleichen. Neben einer parasympathikolytischen Wirkung kommt ihm eine tremorhemmende lokalanästhetische antihistaminische Wirkungsweise zu. Es soll nicht auf die motorischen Endplatten wirken, sondern über zentrale Nervenbahnen (Cailliet). Klinisch steht die spasmolytische Wirkung auf die Skelettmuskulatur im Vordergrund, die sich jedoch auch auf Tremor, Rigor und Kontraktionen erstreckt (Fortschritte der Pharmacie 3. Jahrgang).

Das dritte Präparat war Centalun^{xx)}, ein 3-Methyl-3, 4-dihydroxy-4-phenyl-butan-1. Chemisch strukturell besteht somit keine Beziehung zu den Barbituraten (L. Laux. Med. Klin. 58).

x) Hersteller: Kettelhack Rieker

xx) Boehringer Ingelheim

V. Elektromyographie

Die Elektromyographie ist ein wesentlicher Fortschritt in der Erfassung neurologischer Krankheitsbilder. Erst seit Adrian und Bronk die Technik wesentlich verfeinerten, sind genaue Auswertungen möglich. Bei den gebräuchlichen Registriergeräten werden die abgeleiteten Aktionspotentiale durch einen mehrstufigen Rohreverstärker vergrößert und auf Kathodenstrahlröhren dargestellt. Die Registrierung kann akustisch und photographisch mit verschiedener Registriergeschwindigkeit vorgenommen werden. Prinzipiell kann mit Oberflächen- und Nadelelektroden abgeleitet werden. Es hat sich aber für unsere Versuche die Oberflächen-elektrode besser bewährt, da keine qualitativen Aussagen über die Muskelaktionen gemacht werden mußten, für die Nadelelektroden notwendig gewesen waren, und die Reizantworten des Muskels auf Reiz ausreichend mit Oberflächenelektroden erfaßt werden konnten. Außerdem waren die Kinder schon im Normalzustand sehr unruhig und waren mit Nadelelektroden nur mit größter Mühe zur Ruhe zu bringen gewesen. Angaben über Reizzeitstärke und Reizzeitdauer siehe Kurven.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Methodik

1. Reizerzeugung

Zur Auslösung der Fluchtreflexe benötigt man die Möglichkeit einer genau dosierbaren künstlichen Reizung. Um eine objektive, d.h. frei von subjektiven Reaktionen des Patienten, Vergleichsmöglichkeit zu haben, wurde der Fluchtreflex zur Prüfung verwendet. Er wird u. a. von Boor als objektive Messungsmöglichkeit angegeben. An sich könnte man die Reflexe auch durch Nadelstiche usw. auslösen. Da aber die Reflexantwort mit der Intensität der Reizstärke zunimmt, ist eine genau dosierbare Reizstärke notwendig. Außerdem hat der elektrische Reiz den Vorteil, daß er voll reservibel ist, da er offenbar denjenigen Vorgängen, die zur natürlichen Erregungsbildung führen, am nächsten kommt. Man muß berücksichtigen, daß die Reizelektroden nicht direkt an den Nerven angelegt wurden, sondern in einer Entfernung von ihm auf der Haut. Es bilden sich dann zwischen den einzelnen Elektroden Stromschleifen aus, von denen nur ein Teil den Nerven erregt. Um einen möglichst lokalisierten Effekt zu erzielen, nimmt man kleine Elektroden. Die Reizwirkung des Stromes hängt ab von der Stromdichte, der Flußdauer und von seiner Anstiegsgeschwindigkeit, also die Reizwirkung = I/cm^2 .

2. Reizgerät

Der Reiz wurde mit einem "Disa-Gerät" erzeugt. Es war ein Gleichstromstoß von regulierbarer Stärke und Zeit, der mit bipolaren Oberflächen Elektroden auf den Patienten übertragen wurde.

3. Versuchsanordnung

Die Patienten lagen auf einem Untersuchungsbett, abgeleitet wurde jeweils am Quadriceps femoris und am tibialis anterior. Die Verbindung mit der Erde wurde am Arm hergestellt, gereizt wurde an der Dorsalseite des Fußes zwischen metacarpale 1 und 2.

4. Applikation der Medikamente

Die Medikamente Ro, Centalun und Norflex wurden je 3 Tage hintereinander nach dem Frühstück gegeben. Am 3. Tag wurden jeweils die Messungen durchgeführt. Es wurde dosiert: Ro: 50 mg, Norflex: 100 mg, Centalun: 125 mg.

5. Auswertung der Elektromyogramme

Bei den Kurven wurde die Ruhekurve, d.h. die Spontanaktionen in Ruhe beobachtet, die Reflexhöhe, d.h. die Höhe der Amplitude und die Länge des Reflexes, sowie die Nachschwankungen, d.h. die Zeit, bis das Ausgangsstadium der Isoelektrischen wieder erreicht wurde. Um eine objektive Vergleichsmöglichkeit zu haben, wurden bei jedem Patienten die jeweiligen Messungen erst ohne Einwirkungen der Medikamente durchgeführt und dann die etwaigen Veränderungen unter Einwirkung der Medikamente verglichen.

6. Kasuistik

Bei den Patienten handelte es sich um Kinder und Jugendliche mit spastischen Tetraplegien mit stark athetotischem Einschlag im Alter von 7 - 18 Jahren. Die meisten wiesen starke Salivation und erhebliche Koordinationsstörungen auf. Die Wirkung der Medikamente wurde mit Hilfe des Fluchtreflexes, der - wie oben angegeben - elektromyographisch registriert wurde, beurteilt (siehe Kurven).

7. Beschreibung der Ergebnisse und der möglichen Fehlerquellen

In allen pharmakologischen Untersuchungen wirken auch psychische Faktoren mit, worauf naturgemäß die Pharmakologen hingewiesen haben. Vor allem dieses Faktum ist bei den untersuchten Patienten zu berücksichtigen. Es handelt sich durchwegs um Fälle mit mehr oder minder ausgeprägter Deбилität, die am Beginn der Meßreihe mit wesentlich größerer Unruhe zu den Untersuchungen kamen als am Ende, da sie allmählich die völlig schmerzlose Untersuchungsmethode gewöhnt waren. Am Anfang der Meßreihe war es meist erst nach sehr langer Zeit möglich, die Kinder in eine gewisse Ruhe und Entspannung zu bringen.

Es fiel bei den Untersuchungen auf, daß Phasen der absoluten Unerregbarkeit auftraten, nicht im Sinne eines Refraktarstadiums nach einem Reiz, sondern schon vor der Einwirkung. Sie betrugen unter Umständen bis zu 5 Minuten. In dieser Zeit lösten auch höhere Dosierungen der Stromstärke keinen Reflex aus. Danach war es mit ungleich kleineren Stromstärken wieder möglich, den Reflex auszulösen. Weiterhin fiel auf, daß ein Teil der Patienten extern harte Füße hatte, was eine weitere Fehlerquelle darstellen kann. Eine weitere Eigenart der Reflexantworten war es, daß die Potentiale, die am tibialis anterior registriert wurden, weit höhere Amplituden aufwiesen als am Quadriceps femoris.

Die mit oben angegebenen Methoden erhaltenen Ergebnisse sind in der unseitigen Tabelle zusammengefaßt. Sie sind das Resultat von etwa 560 Einzelmessungen. Bei jedem Patienten wurde eine Serie von 20 Messungen am musculus quadriceps femoris und am tibialis anterior angefertigt. Darauf wurden die Medikamente verabreicht, es waren drei, und anschließend die gleichen Messungen wieder durchgeführt. Insgesamt wurden also an einem Patienten 60 Messungen vorgenommen, bei manchen jedoch weit mehr, da sehr viele Störungen auftraten. Bei einem Wechsel eines Medikamentes wurde ein Zeitraum von etwa zwei Wochen gelassen, um eine etwaige Kumulation zu vermeiden. Wie die beigelegten Kurven beweisen, wurden zum Teil sehr gute Ergebnisse erzielt. Nach der Medikamentation war es in den meisten Fällen sofort möglich, eine Ruhekurve, d. h. eine gerade Isoelektrische zu erzielen, die frei von willkürlichen und unwillkürlichen Aktionen war. Unbehandelt waren die Patienten, die - obwohl sie guten Willens - nur sehr schwierig zur Ruhe zu bringen waren.

Ein sehr gutes Beispiel ist der Patient W. M. Die Messung am quadriceps femoris zeigt, daß die Ruhekurve schon ziemlich hohe Potentiale aufweist. Am tibialis anterior war eine Ruhemessung sogar unmöglich. Der Patient geriet durch die geringsten Anlässe, etwa ein Knacken in der Apparatur, in minutenlangen Krämpfe, die durch keinerlei Maßnahmen zu beeinflussen waren. Nach der Verabreichung der Medikamente konnte man sofort eine ausreichende Ruhekurve mes-

sen, die zwar noch in keiner Weise den Ruhekurven eines gesunden Menschen entsprach, aber für den Patienten eine große Verbesserung bedeutete. Die Ruhekurve wurde von Ro und von Centalun gleich gut beeinflusst. Bei Norflex war sie etwa genauso wie ohne Medikamentation.

Bei der Reizantwort zeigten sich die Unterschiede noch deutlicher. Bei Centalun und Ro waren - wie die Kurven weiter zeigen, die Aktionspotentiale im Vergleich mit der Grundmessung wesentlich verringert. Die Intensität der Muskelzuckungen ist direkt proportional den registrierten Potentialen. Die Wirkung der Medikamente wurde - wie schon oben angegeben - nach der Ruhekurve, nach den Aktionspotentialen, nach gleich starken elektrischen Reizen und nach den Nachschwankungen beurteilt, die nach einem Reiz auftraten.

Wie das Beispiel des Patienten W. M. weiter zeigt, kann man nach den obigen Kriterien die Wirksamkeit der drei Präparate deutlich unterscheiden.

Nach der Reizung waren die Aktionspotentiale bei Ro und Centalun sehr niedrig, bei Norflex waren die Ausschläge etwas höher als bei der Grundmessung. Bei allen Messungen wurde mit 4,0 Volt gereizt. Bei Ro und Centalun konnte man keine Nachschwankungen registrieren. Es ist dies als sehr günstig zu bezeichnen, da der Patient theoretisch sofort wieder eine Willküraktion ausführen könnte. Bei Norflex kann man deutlich die Nachschwankungen erkennen.

Nach diesem einen Versuch mußte man also Ro und Centalun am günstigsten beurteilen, da sie alle drei Kriterien günstig beeinflussen. Bei Norflex kann man keine Wirkung erkennen.

Natürlich schwankten die Ergebnisse bei den einzelnen Patienten und Präparaten erheblich, da aber viele Messungen vorliegen, die frei von subjektiven Werten sind, kann man objektive Angaben über die Präparate erhalten.

D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Bei 7 Patienten mit dem Bild der Athetose erwiesen sich mit der vorliegenden Versuchsanordnung zwei Medikamente als gut, nämlich Ro und Centalun, während bei einem, bei Norflex, in den Myogrammen keine Beeinflussung zu erkennen war. "Im Tierexperiment konnte schon früher nachgewiesen werden, daß sich das Gammasytem durch bestimmte Medikamente dämpfen läßt" (Hennatsch). Bislang war man auf die subjektiven Angaben der Patienten angewiesen. An dieser Stelle kann man heute das objektive EMG einsetzen. Trotzdem sind auch hier Fehlerquellen gegeben. Eingangs wurden schon die psychischen Faktoren erwähnt. Auch das Faktum der Potenzierung muß bei diesen Versuchen berücksichtigt werden: gleichgültig ob es sich um toxische, wie etwa Brechreiz, oder um therapeutische Wirkungen handelt, wie außergewöhnlich geringe Reflexantworten unter Medikamenteneinfluß bei gleichzeitigem Auftreten von Fohn. An weiteren Faktoren, die den Ablauf eines pharmakologischen Experimentes beeinflussen können, nennt Eichholtz die physikalischen Einwirkungen (Wärme, Kälte), den Zustand der "Mineralisation" des Organismus. Es ist also mit einer breiten Streuung bei jedem Versuch zu rechnen. Nur die Vielzahl der Versuche ermöglicht eine relative Objektivität. Bei den Ergebnissen zeigte sich sowohl eine positive als auch eine negative Streuung. Es erwies sich als absolut nutzbringend, von jedem Muskel bei jeder Sitzung zehn Messungen zu machen; also bei jedem Patienten 80, bei manchen jedoch weit mehr.

Es ergaben sich oft sehr eindrucksvolle Wirkungen: Patienten, bei denen eine Ruhemessung ohne Medikamente unter keinen Umständen zu erwirken war, da der geringste Reiz sie in Krämpfe versetzte, waren nach dreimaliger oraler Applikation von Ro oder Centalun vollkommen verändert. Die Reflexantworten ähnelten zwar noch nicht denen von gesunden Kindern, aber trotzdem waren die Amplituden auf $1/3$ bis auf $1/5$ verringert, ebenso war die Reflexlänge wesentlich verkürzt. Auch konnte man mühelos eine vollkommen gerade Isoelektrische erzielen. Bemerkenswert ist, daß die Salivation in keinem Fall beeinflußt werden konnte.

Bei Norflex ist denkbar, daß ein grundsätzlicher Unterschied besteht zwischen der Wirkung auf normal tonisierte Skelettmuskeln und solchen, die in einem pathologischen Spannungszustand sind. Eine derartige Trennung in normale und abnormale (hyperreaktive) neuromuskuläre Systeme würde verständlich machen, daß Norflex nur in der letzteren Gruppe wirksam ist, und warum es nicht dieselben pharmakologischen Eigenschaften erfüllt wie andere Muskelrelaxantien. Es würde auch mit den klinischen Beobachtungen übereinstimmen, daß Norflex Spasmen der Skelettmuskulatur und die sie begleitenden Schmerzen günstig beeinflußt, auf die normale Skelettmuskulatur jedoch keinen nachweisbaren Effekt hat. Mit anderen Worten, Norflex unterscheidet sich grundsätzlich in seiner Wirkungsweise von anderen Muskelrelaxantien und ist möglicherweise auch in Fällen wirksam, bei denen die anderen Mittel nicht oder nicht mehr wirken. Die Unverträglichkeit könnte man vielleicht mit einer Reizung des Brechzentrums in der Medulla oblongata erklären.

Vielleicht könnte die Wirksamkeit von Centalun durch höhere Dosierung noch verbessert werden; die Frage, ob dann Unverträglichkeitssymptome auftreten, müßte dann noch geklärt werden.

Bei Ro zeigten sich - ebenso wie bei Centalun - keine Unverträglichkeitssymptome und trotzdem eine fast ideale Wirkung. Die Kinder waren bei beiden Mitteln, bei Centalun und Ro, körperlich nicht sediert. Die Reflexerregbarkeit war - wie im EMG zu sehen - sehr stark gedämpft. Bei psychischer oder körperlicher Überregung sind also die Mittel Ro und Centalun wertvolle Hilfsmittel für eine dämpfende und unterstützende Therapie.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Bei sieben Patienten, die ein ausgeprägtes Bild der Athetose aufwiesen, wurden drei Medikamente erprobt. Sie sollten die Willküraktionen der Patienten verbessern. Als Maß für die Wirksamkeit wurde die Dämpfung des Fluchtreflexes genommen. Es wurde mit Hilfe eines elektrischen Reizes am Fußrücken ein Fluchtreflex ausgelöst, der elektromyographisch registriert und gleichzeitig photographisch erfaßt wurde. Durch eine hohe Zahl von Einzelmessungen wurde versucht, die Genauigkeit der Versuchsergebnisse zu erhöhen und Zufälle zu vermeiden.

Außerdem wurde die Objektivität durch die Verwendung des Elektromyogramms gewährleistet. Es kann damit die Spontan- und Willküraktivität eines Muskels oder ganzer Gruppen erfaßt und nach der Darstellung auf Papierstreifen rechnerisch ausgewertet werden. Es zeigte sich, daß von den drei verwendeten Präparaten zwei sich für die Verwendung bei unseren Patienten eignen. Es waren dies die Präparate Ro 9 - 4100 ^{x)} und Centalun ^{xx)}, während Norflex ^{xxx)} für diese Anwendung nicht geeignet erscheint. Ro und Centalun bewirkten eine wesentliche Dämpfung der überschießenden Reflexerregbarkeit, eine Verminderung der Spontanaktivität und damit eine Verbesserung der Willküraktionen. Diese beiden Präparate stellen somit eine Unterstützung in der Therapie der infantilen Cerebralparese mit den athetotischen Erscheinungen dar.

x) Hersteller: Roche.

xx) Hersteller: Boehringer Ingelheim.

xxx) Hersteller: Kettelhack Rieker.

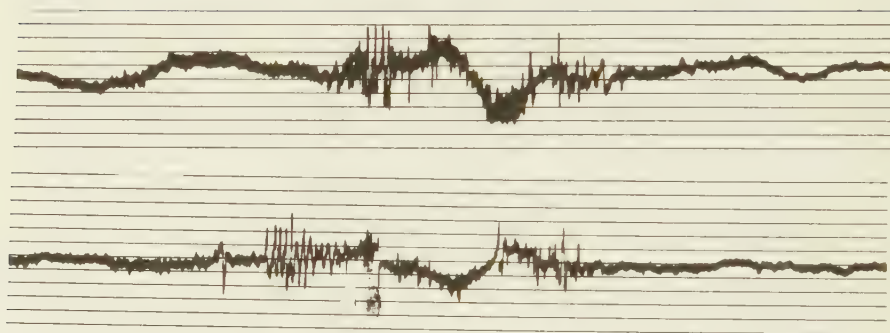
F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Boor, Wolfgang: Die Pharmakopsychologie und Psychopathologie. (Köln)
2. Caillet, R.: Clinical value of Orphenadrine Citrate as a skeletal muscle relaxant. Clin. Med. 7 (1960)
3. Cronheim, Georg: The pharmacologie of skeletal muscle relaxant agents, K. Pharm. 122 (1958)
4. Eichholtz, Fritz: Lehrbuch der Pharmakologie (Berlin)
5. Fortschritte der Pharmacie 3. Jahrgang (Gauting)
6. Laubenthal: Leitfaden der Neurologie (Stuttgart)
7. Laux, L.: Med.Klin. 58 (1963)
8. Ranke, Otto: Physiologie des Zentralnervensystems vom Standpunkt der Regelungslehre (München)
9. Reichel-Bleichert: Physiologie des Menschen (Stuttgart)
10. Rein-Schneider: Physiologie des Menschen (Berlin)
11. Roeder, Fritz: Erkrankungen des Nervensystems (Göttingen)
12. Scheid, Werner: Lehrbuch der Neurologie (Stuttgart)
13. Schuetz, Erich: Physiologie (München)
14. Schwarz-Wendl: Grundzüge der Physiologie (Köln)
15. Unveröffentlichte Beschreibung von Ro

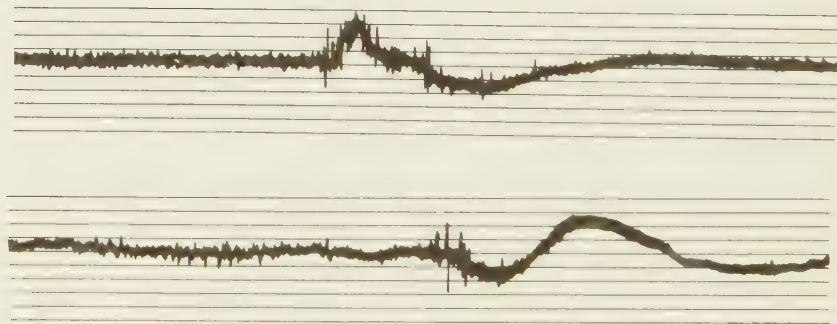
TABELLE

Elektromyographische Prüfung von Ro 4/9100, Centalum und Norflex bei Athetosen.

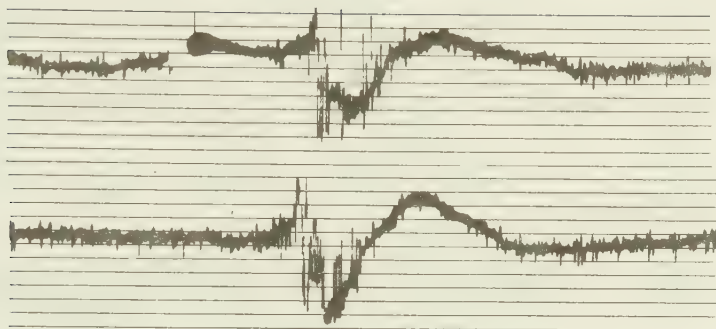
Lfd. Nr.	Pat.	Alter	<u>Ro</u>		<u>Centalum</u>		<u>Norflex</u>	
			Wirkung	Neben- wirkung	Wirkung	Neben- wirkung	Wirkung	Neben- wirkung
1	J. H. o	9 J.	keine	keine	keine	Unruhe	verschlechtert	keine
2	A. St. o	10 J.	gut	keine	keine	keine	verschlechtert	keine
3	H. N. o	10 J.	sehr gut	keine	mäßig	keine	Unverträglichkeit	
4	P. B. o	12 J.	gut	keine	gut	Unruhe		
5	S. B. o	14 J.	sehr gut	keine	sehr gut	Unruhe	keine	keine
6	W. Ni. o	17 J.	mäßig	keine	sehr gut	keine	verschlechtert	stärkste Unruhe
7	R. J. o	18 J.	sehr gut	keine	gut	keine	verschlechtert	keine
			Verabreichte Gesamtmenge:		Verabreichte Gesamtmenge:		Verabreichte Gesamtmenge:	
			150 mg		375 mg		300 mg	



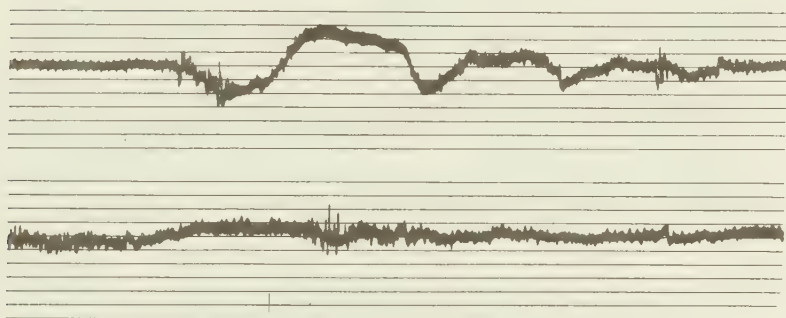
Ableitung vor Medikation



Nach Ro-4 9100 (3 Tage je 50 mg)

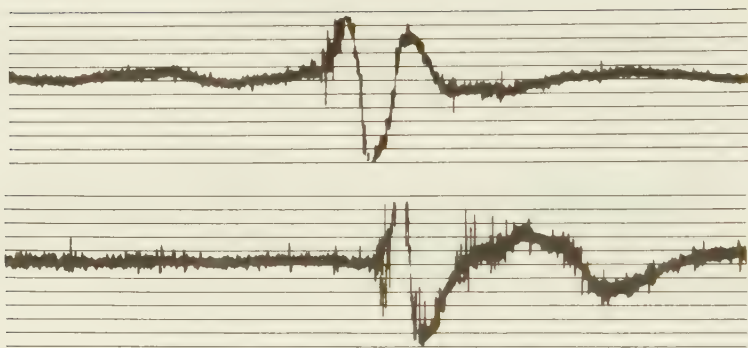


Nach Norflex (3 Tage je 100 mg)

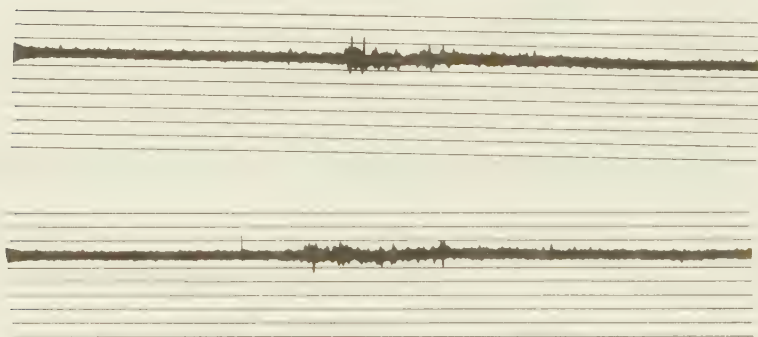


Nach Centalun (3 Tage je 125 mg)

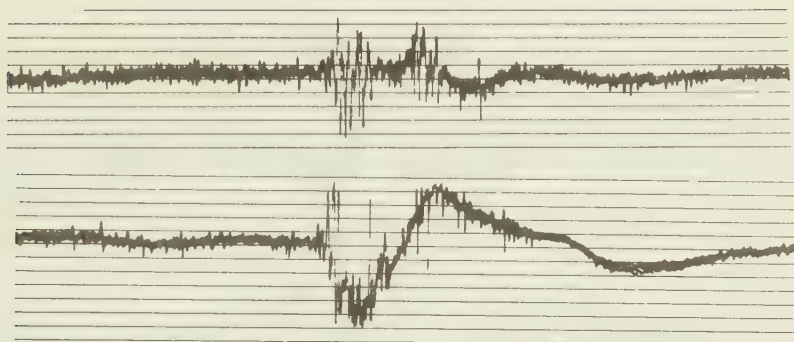
R.J. ♀ 18 J. Abltg. am Musc.tib.ant. nach el. Rzg.
am Fußrücken (4, oV.o, 2 msec)



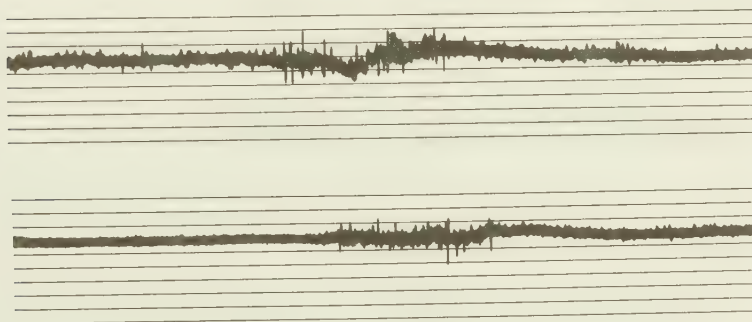
Ableitung vor Medikation



Nach Ro-4 9100 (3 Tage je 50 mg)

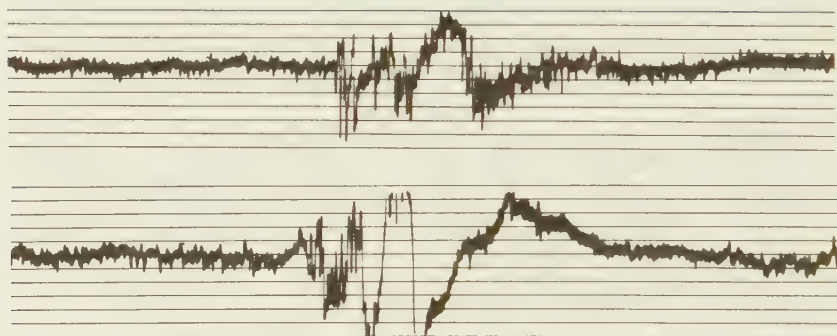


Nach Norflex (3 Tage je 100 mg)

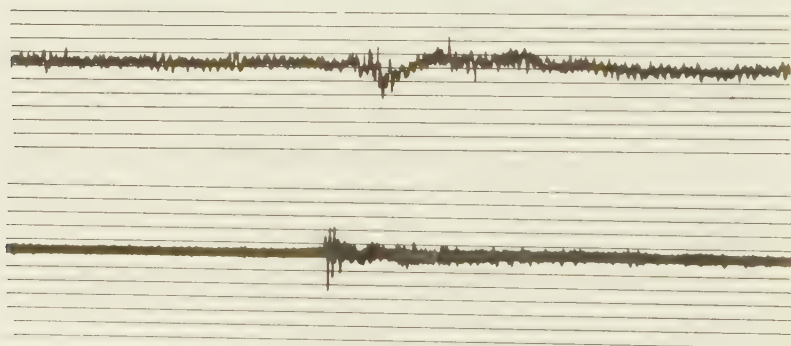


Nach Centalum (3 Tage je 125 mg)

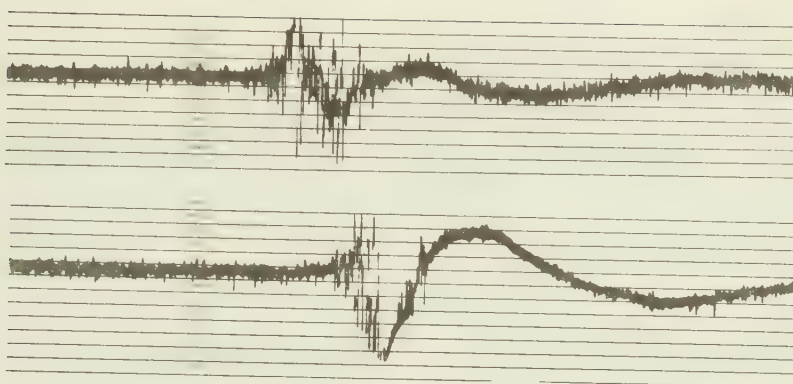
W.M. 17 J. Abltg. am Musc. quadr. fem. nach
elektr. Rzg. am Fußrücken (4,0 V. O., 2 msec)



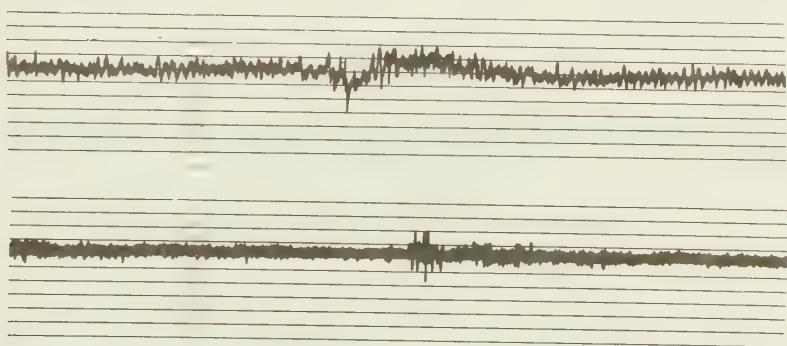
Ableitung vor Medikation



Nach Ro-4 9100 (3 Tage je 50 mg)

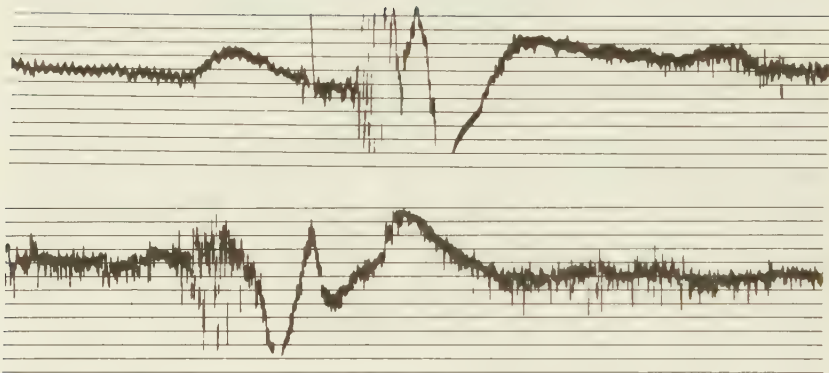


Nach Norflex (3 Tage je 100 mg)

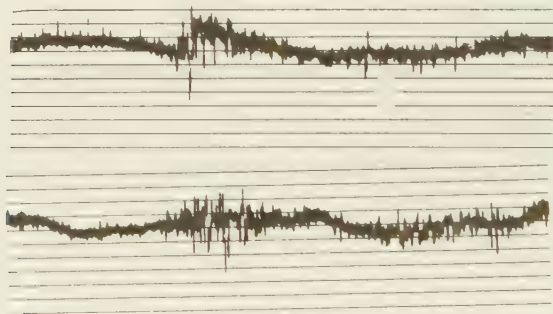


Nach Centalun (3 Tage je 125 mg)

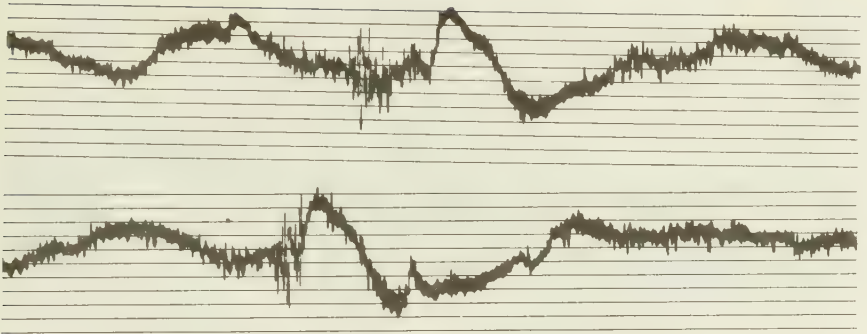
R.J. ♀ 18 J. Abltg. am Musc. quadr. fem. nach
el. Rzg. am Fußrücken (4, oV.o, 2 msec)



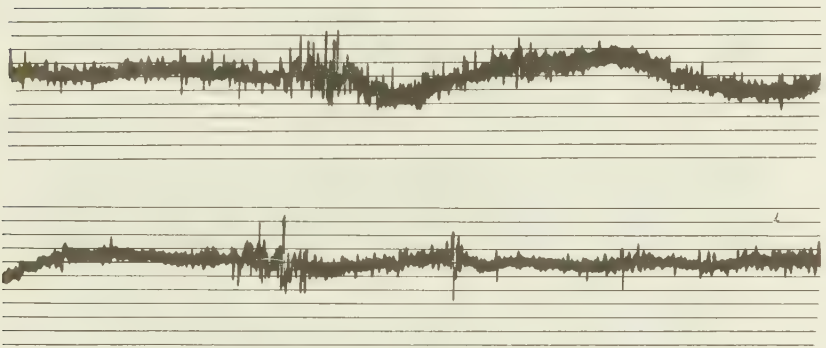
Ableitung vor Medikation



Nach Ro-4 9100 (3 Tage je 50 mg)

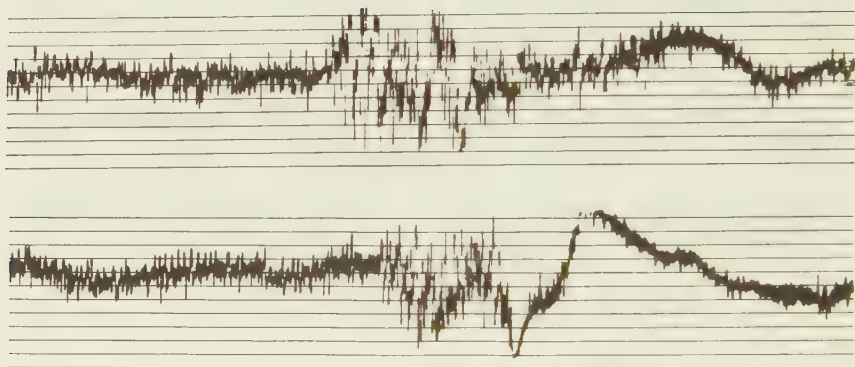


Nach Norflex (3 Tage je 100 mg)

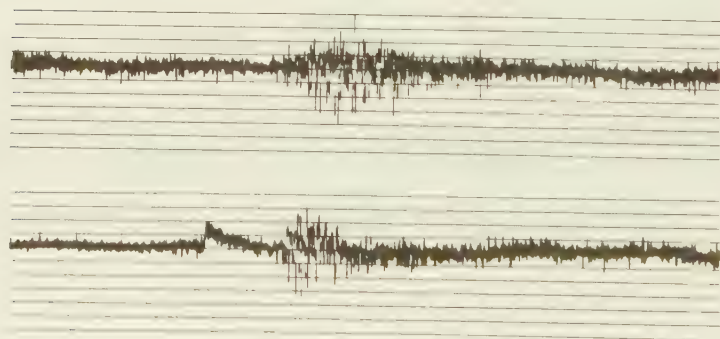


Nach Centalun (3 Tage je 125 mg)

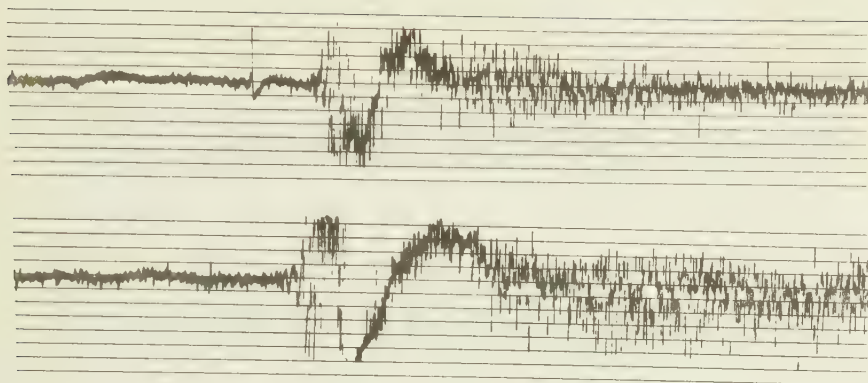
J.H. ♀ 9 J. Abltg. am Musc.tib.ant. nach
el. Rezg. am Fußrücken (2,75 V.O, 2 msec.)



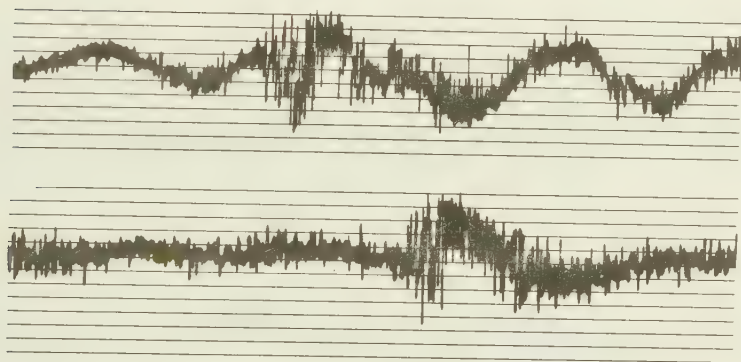
Ableitung vor Medikation



Nach Ro-4 9100 (3 Tage je 50 mg)



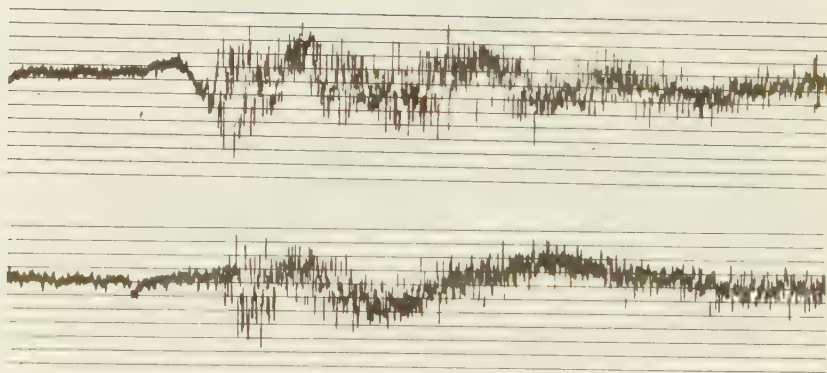
Nach Norflex (3 Tage je 100 mg)



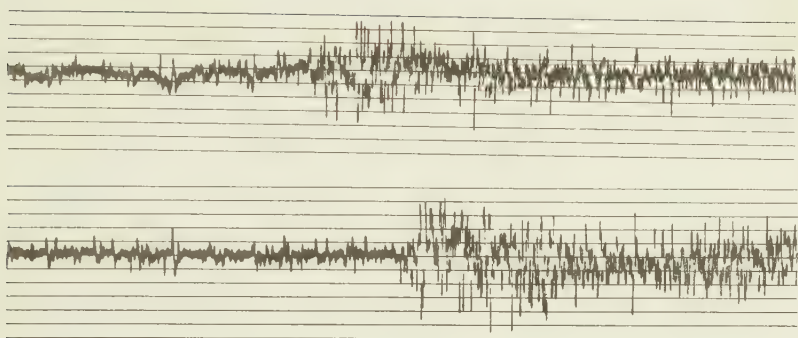
Nach Centalun (3 Tage je 125 mg)

J. H. ♀ 9 J. Abltg. am Musc. quadr. fem. nach
elektr. Rzg. am Fußrücken (4, ov. o, 2 msec)

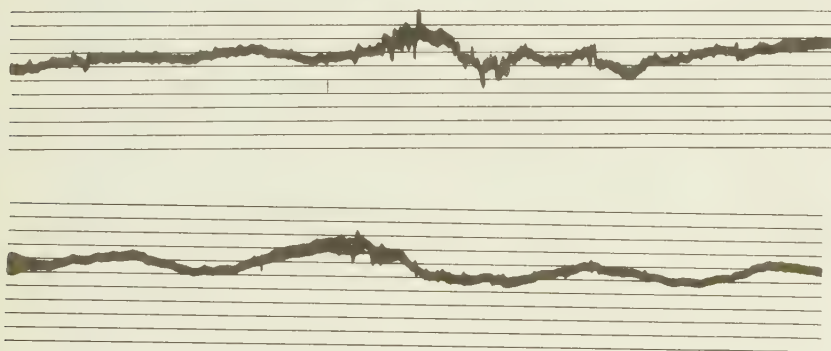
Ableitung vor Medikation wegen größter
Unruhe des Patienten nicht möglich



Nach Ro-4 9100 (3 Tage je 50 mg)



Nach Norflex (3 Tage je 100mg)



Nach Centalun (3 Tage je 125 mg)

W. M. 17 J. Abt. am Musc. tib. ant. nach el. Rzg.
am Fußrücken (4. oV. 0. 2msec)

LEBENS LAUF

Ich, Hans-Jürgen Jedlitschka, wurde am 15. Februar 1942 als Sohn des Arztes Dr. med. Wilhelm Jedlitschka und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Lehmann, in Reichenberg geboren. In Rosenheim/Bayern besuchte ich bis zu meinem 19. Lebensjahr die Oberrealschule und wandte mich nach dem Abitur dem Studium der Medizin zu.

In den klinischen und vorklinischen Semestern studierte ich in München, wo ich auch mein Staatsexamen ablegte (28. August 1967).

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent des Städtischen Loreto-krankenhauses in Rosenheim.

